

Imunossenescência

Immunosenescence

Karen Cecília de Lima Torres¹, Patrícia de Araújo Pereira¹,
Giselle Sabrina França de Lima¹, Bruno Rezende Souza²,
Débora Marques de Miranda¹, Moisés Evandro Bauer³,
Marco Aurélio Romano-Silva¹

Recebido em 17/6/2011

Aceito em 1/10/2011

RESUMO

Introdução: O envelhecimento é um processo que envolve complexas mudanças celulares e moleculares, incluindo um declínio generalizado das funções imunológicas denominado de imunossenescência. As consequências clínicas da imunossenescência incluem uma maior suscetibilidade às infecções respiratórias, neoplasias e doenças cardiovasculares. **Objetivo:** Revisar as principais alterações celulares e moleculares da imunossenescência. **Métodos:** Revisão da literatura entre 1996-2011 por meio de pesquisa nos bancos de dados PubMed e SciELO. **Resultados:** Com o avançar da idade, as células do sistema imune inato e adaptativo exibem piora de função generalizada e um número reduzido de células T *naïve*. Além disso, há uma expansão de determinados clones de linfócitos T (principalmente as células CD8+CD28-), que se correlacionam com morbimortalidade em idosos. Apesar de os indivíduos idosos apresentarem uma resposta imune menos efetora, há um aumento da expressão de moléculas inflamatórias circulantes e do número de células NK, o que é caracterizado pelo *inflammaging*. Esse quadro pode contribuir na etiopatogenia e fisiopatologia de doenças inflamatórias como aterosclerose, doença de Alzheimer, entre outras. Além disso, durante a imunossenescência, há também presente uma pior resposta a vacinas e aumento de doenças infecciosas, tumores e autoimunidade. **Conclusão:** Compreender a relação entre o sistema imune e o envelhecimento é de grande importância para a saúde humana, particularmente no impacto das doenças relacionadas à idade. Além disso, também auxilia na promoção de intervenções específicas e mais eficazes para doenças em idosos.

Palavras-chave: Envelhecimento, sistema imune.

ABSTRACT

Introduction: Aging involves various complex cellular and molecular changes, including a general decline in immunological functions known as immunosenescence. The clinical consequences of immunosenescence include increased susceptibility to respiratory infections, neoplasias and cardiovascular diseases. **Objective:** To review the major cellular and molecular changes in immunosenescence. **Methods:** Literature review between 1996-2011 employing the PubMed and SciELO databases. **Results:** With advancing age, the cells of the innate and adaptive immune system exhibit worsening of generalized function and a reduced number of naïve T cells. In addition, there is an expansion of certain clones of T lymphocytes (mainly CD8 +CD28- cells) that correlate with morbidity and mortality in the elderly. Besides the age-related impairments in cellular immune responses, aging is also associated with high serum inflammatory molecules and increased counts of circulating NK cells which is characterized by inflammaging. This framework can contribute to the pathogenesis and pathophysiology of inflammatory diseases such as atherosclerosis, Alzheimer's disease among others. In addition, during immunosenescence is also present a poor response to vaccines and increase in infectious diseases, tumors and autoimmunity. **Conclusion:** Understanding the relationship between the immune system and aging is of great importance to human health.

¹INCT de Medicina Molecular/Laboratório de Neurociência, Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
²Department of Cell and Systems Biology, University of Toronto.
³Laboratório de Imunologia do Envelhecimento, Instituto de Pesquisas Biomédicas e Faculdade de Biociências, PUCRS, Porto Alegre, RS.

particularly on the impact of age-related diseases. It also helps to promote more effective and specific interventions for the elderly diseases.

Keywords: Aging, immunosenescence.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo que envolve complexas mudanças celulares e moleculares que afetam a integridade de diversos tecidos, de maneira qualitativa e quantitativa. O sistema imune não é uma exceção, e as alterações imunológicas observadas no envelhecimento são chamadas de imunossenescência. Em geral, ocorre uma reestruturação do sistema imune durante o envelhecimento, com alguns parâmetros diminuídos, inalterados ou mesmo aumentados. As consequências clínicas da imunossenescência incluem uma maior suscetibilidade às infecções respiratórias, neoplasias, doenças autoimunes e cardiovasculares. Em geral, o envelhecimento humano está associado com poucas mudanças enumerativas das células que compõem o sistema imune inato (*e.g.* macrófagos, neutrófilos e células dendríticas) em paralelo com reduções importantes nas funções dessas células. Além disso, vários estudos indicam perdas enumerativas e funcionais importantes do sistema imune adaptativo, especialmente nas respostas mediadas pelos linfócitos T. Neste artigo, serão revisadas as principais alterações imunológicas do envelhecimento humano, relacionando com mudanças fisiológicas e apontando populações de risco ou proteção imunológica.

MÉTODOS

A compilação dos dados foi realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura, a partir dos bancos de dados PubMed e SciELO, utilizando-se artigos originais sobre imunossenescência e revisões sobre esse tema entre 1996-2011.

Mecanismos fisiológicos da imunossenescência

Vários mecanismos já foram propostos para explicar a imunossenescência, incluindo alterações moleculares ligadas ao estresse oxidativo e hormonais. De acordo com a teoria de rede, o envelhecimento é um processo indiretamente controlado por uma variedade de funções de defesa ou de respostas antiestresse, atuando globalmen-

te como mecanismo antienvelhecimento¹. Os estressores são muito diversos e incluem diferentes agentes físicos (calor, radiação gama), químicos (radicais livres), biológicos (vírus, bactérias) e psicológicos (depressão, estresse). Diferentes processos de estresse celular podem induzir envelhecimento, incluindo encurtamento telomérico, danos ao DNA, ativação de oncogenes e estresse oxidativo, entre outros. A eficiência da rede antienvelhecimento, que inclui enzimas de reparo de DNA, antioxidantes, proteínas de choque térmico e sistema imune, difere em várias espécies e indivíduos, o que é percebido pelas diferenças na expectativa de vida².

É bem aceito que o sistema imune é regulado por uma miríade de hormônios, incluindo os esteroides adrenais, hormônios sexuais, adipocinas, hormônio de crescimento, neurotransmissores etc. As alterações endócrinas observadas no envelhecimento contribuem para as variações individuais da imunossenescência³. Por exemplo, o envelhecimento é acompanhado de profundas modificações no eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal), o que é denominado de adrenopausa. A partir dos 30 anos de idade, os níveis séricos de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS) diminuem bastante, mantendo apenas 10%-20% dos níveis máximos em idosos. Evidências indicam que DHEAS e DHEA possuem função estimulatória sobre o sistema imune⁴. Em contraste, os níveis de cortisol (imunossupressor) se mantêm elevados no envelhecimento. Portanto, potencialmente, a razão cortisol/DHEAS alterada influenciará o sistema imune do idoso de maneira diferente de sua ação na juventude. Além disso, déficits dos hormônios de crescimento (somatopausa) e sexuais (menopausa/andropausa) estão implicados na imunossenescência.

Inflammaging

Em 2000, Franceschi e colaboradores entronizaram o termo “*inflammaging*”⁵. Essa definição trata de uma extensão da teoria de rede do envelhecimento, em que os autores colocam a maneira como o sistema imune lida com um crescente aumento do *status* inflamatório, que é inerente ao envelhecimento do organismo e provocado por contínuo estímulo antigênico.

O *inflammaging* indica um aumento constante da resposta inflamatória basal, representada por níveis séricos aumentados de proteína C reativa (PCR), IL-6 e TNF- α , implicados em inúmeras doenças inflamatórias. De fato, inflamação está envolvida com a etiopatogenia de doença de Alzheimer, aterosclerose, diabetes e até câncer, que são mais incidentes em idosos. Por essa proposta, não seria estranho que uma mesma droga atuasse em doenças tão aparentemente distintas como Alzheimer e diabetes. Estudos com centenários, na ausência de doenças, mostrou que é possível alcançar idades avançadas mesmo na presença de aumento de fatores inflamatórios. Portanto, parece que o *inflammaging* se relaciona ao envelhecimento *per se* e que poderia ser um grande fator direcionador de doenças associadas à inflamação e à idade. Porém, devem-se considerar as diferenças individuais.

O *inflammaging* parece ser um evento que ocorre universalmente, porém apresenta variações individuais, que se relacionam com morbidade e mortalidade em idosos. Entretanto, há vários centenários que vivem bem mesmo apresentando níveis altos de marcadores inflamatórios característicos do *inflammaging*. As diferenças individuais podem ser explicadas pelos variantes genéticos. Dentre as diferenças genéticas, os genes da APOE, IL-6 e IL-10 se relacionam respectivamente com fragilidade e com fatores pró ou anti-inflamatórios⁶.

Polimorfismos de citocinas associados ao envelhecimento

O envelhecimento imunológico é acompanhado por uma mudança de perfil de expressão das citocinas. Processo inflamatório característico do envelhecimento, o *inflammaging* aparenta ter uma propensão progressiva a um estado pró-inflamatório fortemente influenciado pela carga genética do indivíduo^{7,8}. Polimorfismos genéticos de citocinas têm demonstrado uma associação à produção de citocinas *in vivo* e *in vitro*. Além disso, a regulação genética dessas variantes de citocinas também se relaciona à resposta inflamatória e à resistência e suscetibilidade a algumas doenças infecciosas, autoimunes e neurodegenerativas. Nesse sentido, é importante entender o papel das variações genéticas na inflamação e nas doenças crônicas, possibilitando identificar pessoas saudáveis que apresentam aumento do risco de doenças. Assim, pode-se potencializar a mudança de trajetória de determinada doença, atuando na longevidade e possibilitando um envelhecimento saudável. Variações nas frequências alélicas na região promotora dos genes das citocinas podem ser relacionadas com sua

produção e liberação. Os polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs) na região promotora dos genes de determinadas citocinas vêm sendo associados com maior suscetibilidade a doenças de caráter inflamatório. Polimorfismos na região promotora do gene de citocinas são responsáveis por influenciar a atividade e interferir nas ações biológicas delas. Sugere-se, então, que essas variações alélicas possam, ao menos em parte, explicar a suscetibilidade às doenças, uma vez que podem vir acompanhadas pelo aumento dos níveis séricos correspondentes.

TNF- α : Um estudo sugere que a variante alélica A do polimorfismo -308 da região promotora do TNF- α influencia na resistência à insulina e no percentual de massa gorda e aumenta os níveis séricos de leptina⁹. Outro estudo de revisão baseado em metanálise sugere uma associação significativa entre o polimorfismo -850 C>T e risco de desenvolver Alzheimer¹⁰. Nesse mesmo estudo, em uma análise de subgrupo, o resultado sugeriu que a posse do alelo T aumentou significativamente o risco de desenvolver Alzheimer associado aos pacientes que possuem o alelo ϵ 4E da apolipoproteína (APOE) em caucasianos australianos e europeus do norte. **IL-10:** Arosio *et al.*, em 2010, observaram que a homozigose para o alelo A da interleucina-10 (IL-10) no polimorfismo -1082 (G / A) promoveu maior risco de desenvolver Alzheimer¹¹. **IL-6:** O principal foco das pesquisas de polimorfismos da IL-6, na tentativa de correlacionar com doenças agudas e crônicas, vem sendo o SNP na posição -174¹²⁻¹³. Foi mostrado que a mudança de bases G_C na posição -174 afeta a transcrição do gene, levando a possível alteração dos níveis plasmáticos da IL-6. Com relação à doença de Alzheimer, existe uma importante relação entre a presença do alelo C com o aumento do risco de desenvolver a demência.

Envelhecimento do sistema imune inato

O sistema imune inato confere a primeira barreira/resposta contra agentes infecciosos. Com a idade, as células do sistema imune inato exibem piora de função, por exemplo, macrófagos e neutrófilos apresentam reduções importantes na resposta fagocítica e do potencial de estresse oxidativo. Por isso, é importante conhecer bem o papel dos componentes do sistema imune inato no processo de defesa durante o envelhecimento.

Neutrófilos

Os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa celular contra bactérias e fungos, constituída

de mecanismos microbicidas, incluindo geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, liberação de enzimas proteolíticas, peptídeos microbicidas e grânulos citoplasmáticos. Com o aumento da idade, não há diminuição do número de neutrófilos, porém suas funções ficam bastante comprometidas¹⁴. Durante a imunossenescência, a capacidade quimiotática dos neutrófilos é diminuída, o que provavelmente é refletido no tempo em que essas células chegam ao sítio de resposta imune. Outro reflexo também pode ser considerado uma lesão tecidual maior, uma vez que durante sua trajetória os neutrófilos liberam enzimas proteolíticas (como elastase) para alcançar o sítio de resposta inflamatória. Além disso, o tempo de resolução da inflamação é aumentado¹⁴. Outro fator alterado com a idade é a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e a capacidade fagocítica. Essas duas funções são piores em idosos quando comparados a adultos jovens. Modificações na composição dos *lipid rafts* em idosos (onde ficam importantes receptores de membrana sinalizadores de neutrófilos) podem também comprometer a sinalização mediada por receptores dessas células¹⁴.

Células NK e NKT

As células NK e NKT medeiam respostas citotóxicas, independentes de MHC, contra infecções virais e tumores. De modo interessante, o número absoluto de células NK aumenta com a idade¹⁴. Apesar disso, a citotoxicidade e a produção de citocinas e quimiocinas como IL-8, RANTES e MIP-1alfa estão reduzidas. Provavelmente, essas alterações na função das células NK estão relacionadas com as mudanças dos níveis do zinco em idosos, visto que a suplementação com zinco pode melhorar as funções dessas células.

Há também um aumento no número de células NKT com a idade. Esse aumento está associado com uma maior produção de IL-17. Um aumento da resposta inflamatória, e principalmente da IL-17, pode estar relacionado com aumento de doenças autoimunes, suscetibilidade a infecções e sepse em indivíduos idosos¹⁴.

Monócitos e macrófagos

Os monócitos representam um importante componente fagocítico do sistema imune inato, que em resposta ao estímulo inflamatório se diferencia em células apresentadoras de antígenos, os macrófagos. Números absolutos dessas células aumentam com a idade, o que está relacionado com a fragilidade dos idosos¹⁴. Assim como as outras células do sistema

imune, apesar do aumento do número absoluto de células, sua função está diminuída, particularmente no contexto de ativação por *toll-like receptor* (TLR). Há uma pronunciada diminuição de produção de citocinas em resposta à ativação por TLR 2, 3, 4, 5 e 9 em modelos animais de camundongos C57BL/6. Em outro modelo animal Balb/c, a transdução de sinal induzida por ativação de TLR está reduzida com o envelhecimento¹⁴. Além disso, a fagocitose por monócitos/macrófagos em indivíduos idosos está diminuída em relação a adultos jovens¹⁵. Considerando que a apresentação de antígenos para o sistema imune é papel fundamental na montagem de resposta imune (e dependente da fagocitose), qualquer alteração nesse compartimento celular ao longo do envelhecimento afetará diretamente a capacidade de montagem de uma resposta imune. Estudos em humanos também mostram reduzida expressão de citocinas produzidas por monócitos de indivíduos idosos comparados aos indivíduos jovens.

Células dendríticas

As células dendríticas são as principais apresentadoras de antígeno. A maioria dos trabalhos relata que a função dessas células está diminuída com o envelhecimento. A produção de citocinas induzida por TLR está diminuída^{14,16}. De maneira interessante, o nível basal de citocinas intracelular é aumentado em células dendríticas de idosos, mas não nas de jovens. Por outro lado, a produção de citocinas independente de TLR e dependente de lipopolissacarídeo (LPS) está aumentada em modelos de células dendríticas derivadas de monócitos^{17,18}. Os aumentos na produção de citocinas inflamatórias ativadas por LPS estão relacionados com piora de função fagocítica e migração *in vitro*.

Envelhecimento do sistema imune adaptativo

É bem estabelecido que o envelhecimento esteja associado com diminuída capacidade de o sistema imune responder a vacinação e a patógenos invasores. A resposta imune adaptativa, constituída por linfócitos B, T e secreção de anticorpos, apresenta um declínio importante no envelhecimento.

Linfócitos B

Células B desempenham um papel crucial e mantenedor da imunidade protetora, incluindo a geração de anticorpos protetores, apresentação antigênica e até outras funções reguladoras. Durante a imunossenescência,

cência, ocorrem várias modificações na resposta imune humoral, tornando-a menos efetora.

Acontecem modificações pronunciadas no funcionamento e na quantidade das células precursoras de linfócitos B. Isso leva a uma diminuição do número de linfócitos B, modificações no repertório de receptores de superfície (imunoglobulinas) e vazão dos precursores da medula óssea¹⁹. Além disso, as alterações no processo de diferenciação de linfócitos B em plasmócitos também geram uma menor diversidade, afinidade de anticorpos produzidos influenciando em piores respostas vacinais, além de maiores taxas de desordens autoimunes e tumores¹⁹. Embora a produção de anticorpos contra novos antígenos esteja prejudicada no envelhecimento, a imunidade humoral contra antígenos de memória está preservada.

Linfócitos T

Os linfócitos T são produzidos no timo a partir de células precursoras derivadas da medula óssea. Esses precursores diferenciam-se no timo em linfócitos T maduros que expressam moléculas funcionalmente importantes como o TCR (receptor da célula T), CD4 e CD8. Os linfócitos T CD8+ são importantes na proteção do organismo contra vírus, tumores e rejeição de tecidos. Linfócitos T CD4+ são as principais fontes de citocinas e direcionadores da resposta imune. Os linfócitos T CD4+ coordenam a secreção e a troca de classe de anticorpos pelas células B, promovem a quimiotaxia de neutrófilos e ativam macrófagos e células citotóxicas (NK, NKT e T CD8+).

Apesar de o número total das células T permanecer constante durante o envelhecimento, as células T periféricas de idosos apresentam inúmeras alterações fenotípicas e funcionais²⁰. O envelhecimento está associado com uma importante involução tímica e consequente redução na contagem de células T *naïve* (CD45RA+). Em paralelo, existe um acúmulo de células T de memória (CD45RO+), redução da capacidade proliferativa, expansão de células senescentes (CD28-), diminuição de células NKT, citotoxicidade prejudicada e uma contração profunda do repertório TCR ab²¹⁻²³. Após 65 anos de idade, existe uma contração de 99% do repertório TCR ab, limitando drasticamente o reconhecimento dos novos antígenos. Durante o envelhecimento, existe uma expansão clonal (sem malignidade) de células T CD8+ específicas a antígenos virais (discutido na próxima seção). As principais alterações de células T CD4+ e CD8+ estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Principais alterações das células T CD4+ e CD8+ durante a imunossenescência

Células T CD4+	Células T CD8+
Reduzida sinalização via TCR	Resposta reduzida a novos antígenos
Declínio na diversidade de repertório	Declínio na diversidade de repertório
Reduzida ativação, diferenciação e expansão após estímulo	Expansão de alguns clones (não maligna)
Função de auxílio às células B defeituosas	Geração de memória defeituosa
Aumento na produção de citocinas Th2 (IL-10, IL-4 e TGF- β)	Redução na resposta citotóxica
Diminuição na produção de citocinas Th1 (IL-2, IFN- γ e IL-12)	
Expansão de células Treg	

TCR: receptor da célula T; Treg: células T regulatórias (CD4+CD25+FoxP3+).

Análise da reação de hipersensibilidade tardia (DTH) em resposta a antígenos de *Candida* sp. na produção de citocinas pró-inflamatórias foi diminuída em idosos em relação a jovens. Essa diminuição de citocinas potencialmente contribui para uma menor migração de células T em resposta aos desafios antigênicos na pele²⁴.

Fenótipo imune de risco para doenças e mortalidade

Uma questão fundamental na Gerontologia é a busca de marcadores biológicos associados com a morbimortalidade no envelhecimento. O perfil de risco imunológico parece melhor discriminar o envelhecimento saudável do patológico. Esse perfil foi definido a partir de estudos longitudinais com idosos suecos (> 80 anos de idade), com uma razão da quantidade das células T CD4/CD8 < 1, baixa proliferação T inespecífica e expansão de células T senescentes (CD28-)²⁵. Os idosos com esse perfil de risco apresentavam elevada mortalidade ao longo de quatro anos do estudo, independentemente do estado de saúde. De maneira interessante, os idosos que apresentavam um perfil de risco e dano cognitivo morriam 2x mais cedo que os sujeitos com perfil de risco apenas²⁶. Esses dados sugerem que as interações entre o sistema nervoso e imune estão provavelmente integradas com um maior desgaste fisiológico no envelhecimento, devido aos efeitos sinérgicos desses sistemas durante a sobrevivência.

A perda de expressão de CD28, particularmente nas células T CD8+, é uma das mudanças mais significativas da homeostase dos linfócitos T durante a imunossenescência. O CD28 é o correceptor principal

na ativação, proliferação e sobrevivência das células T. Quando nascemos, praticamente todas nossas células T expressam o CD28. Porém, aos 80 anos, aproximadamente 10% a 15% de células T periféricas e 50% a 60% de células CD8 perdem a expressão do CD28²⁷.

As células CD28- apresentam menor diversidade do receptor de células T (TCR), menor proliferação após engajamento antigênico, maior citotoxicidade, função de supressão e menor habilidade em secretar IL-2 e regular a ativação. Além disso, apresentam maior suscetibilidade à morte induzida por ativação e o acúmulo das células CD28- está associado com uma pior resposta vacinal em idosos e resposta imune contra patógenos²⁸. O fenótipo CD8+ CD28- vem sendo associado ao fenótipo imune de risco e está associado à maior morbimortalidade em idosos.

A perda do receptor CD28 tem sido associada a um constante estímulo das células via TCR, em um contexto pró-inflamatório, na presença de partículas e persistentes infecções²⁸. As células CD8+CD28- têm um impacto negativo na resposta imune mediante uma variedade de mecanismos que contribuem para o fenótipo imunológico defeituoso em idosos. Esses linfócitos são oligoclonalmente expandidos e reduzem a resposta imune adaptativa, pois competem pelo espaço imunológico, ou seja, menos espaço de diversidade de repertório. Em idosos saudáveis, as células CD8+CD28- são frequentemente específicas para antígenos dos vírus citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr (EBV). Essas células possuem um impacto negativo na resposta imune adaptativa por uma variedade de mecanismos acima relacionados²⁷. Muitos indivíduos com elevados números de células T CD28- apresentam doenças autoimunes (artrite reumatoide, esclerose múltipla, espondilite anquilosante, entre outras), sugerindo ainda mais que essas células sejam envolvidas em contexto inflamatório. Uma maior caracterização das mudanças moleculares das células T CD28- abre oportunidades para explorar potenciais alvos de mudar e até melhorar o funcionamento desses linfócitos durante o envelhecimento.

Envelhecimento bem-sucedido: os centenários

Os centenários são representantes do envelhecimento bem-sucedido, pois escaparam de várias doenças associadas com o processo de envelhecimento e atingiram o limite extremo da vida humana. Os centenários com frequência não têm doenças associadas ao processo de envelhecimento, como câncer, diabetes, demências, doenças cardiovasculares ou cata-

ratas. Esse grupo de idosos, logicamente, deve ser equipado com um excelente sistema imunológico, além de uma ótima combinação de estilo de vida e bagagem genética.

O sistema imune está muito bem preservado nos centenários. Apesar de apresentarem uma diminuição do número de linfócitos T no sangue, eles têm uma proliferação linfocitária tão boa quanto a dos adultos²⁹. Além disso, os centenários praticamente não apresentam autoanticorpos na circulação e exibem uma excelente atividade das células *natural killer*, o que explica a ausência de câncer na maioria dos integrantes desse grupo³⁰.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A população brasileira está envelhecendo rapidamente, numa taxa 3x mais rápida que a média global. Várias alterações no sistema imune ocorrem durante o envelhecimento (Figura 1). A diminuída resposta imune inata e adaptativa, associada ao *inflammaging* e ao aumento do fenótipo imune de risco, está associada a maior suscetibilidade de idosos a doenças infecciosas, tumores e doenças autoimunes. Associadas a esses fatores inerentes ao processo de senescência, as variantes alélicas de genes de citocinas também contribuem na morbimortalidade dos idosos. Centenários são exemplos de envelhecimento bem-sucedido e apresentam um sistema imune muito bem preservado. Todas essas peculiaridades enfatizam a importância do conhecimento da imunossenescência para testes de vacinas, terapias farmacológicas e afins específicos para os idosos.



Alterações durante a imunossenescência: destaque para as principais mudanças no sistema imune inato e adaptativo. As setas significam aumento ou diminuição. Ig: imunoglobulina; TLR: *toll-like* receptor; MO: medula óssea; PCR: proteína C reativa.

Figura 1. Sumário das alterações durante a imunossenescência.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos pelo apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

REFERÊNCIAS

1. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*. 2012;2012:646354.
2. Kirkwood TBL, Austad SN. Review article. Why do we age? *Nature*. 2000;408:233-8.
3. Shaw AC, Panda A, Joshi SR, Qian F, Allore HG, Montgomery RR. Dysregulation of human toll-like receptor function in aging. *Ageing Res Rev*. 2011;10(3):346-53.
4. Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;120(2-3):127-36.
5. Franceschi C, Bonafé M, Valensin S, Olivieri F, Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Mol Cell Gerontol*. 2000;908:244-54.
6. Mishto M, Santoro A, Bellavista E, Bonafe M, Monti D, Franceschi C. Immunoproteasomes and immunosenescence. *Ageing Res Rev*. 2003;2(4):419-32.
7. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16:153-7.
8. Mishto M, Santoro A, Bellavista E, Bonafe M, Monti D, Franceschi C. Immunoproteasomes and immunosenescence. *Ageing Res Rev*. 2003;2(4):419-32.
9. Ishii T, Hirose H, Saito I, Nishikaik K, Maruyama H, Saruta T. Tumor necrosis factor alpha gene G-308A polymorphism, insulin resistance, and fasting plasma glucose in young, older, and diabetic Japanese men. *Metabolism*. 2000;49:1616-8.
10. Di Bona D, Candore G, Franceschi C, Licastro F, Colonna-Romano G, Cammà C, et al. Systematic review by meta-analyses on the possible role of TNF-alpha polymorphisms in association with Alzheimer's disease. *Brain Res Rev*. 2009;61(2):60-8.
11. Arosio B, Mastronardi L, Vergani C, Annoni G. Interleukin-10 promoter polymorphism in mild cognitive impairment and in its clinical evolution. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010:854527.
12. Mansoori N, Tripathi M, Alan R, Ramakrishnan LKL, Parveen S, Mukhopadhyay AK. IL-6-174 G/C and ApoE gene polymorphisms in Alzheimer's and vascular dementia patients attending the cognitive disorder clinic of the all India Institute of Medical Sciences. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:461-8.
13. Shawkatová I, Javor J, Párnická Z, Vrazda L, Novák M, Buc M. No association between cytokine gene polymorphism and risk of Alzheimer's disease in Slovaks. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(3):303-7.
14. Ribizzi G, Fiordoro S, Barocci S, Ferrari E, Megna M. Cytokine polymorphisms and Alzheimer disease: possible associations. *Neurol Sci*. 2010;31(3):321-5.
15. Panda A, Qian F, Mohanty S, Van Duin D, Newman FK, Zhang L, et al. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol*. 2010;184:2518-27.
16. Fietta A, Merlini C, Dos Santos C, Rovida S, Grassi C. Influence of aging on some specific and nonspecific mechanisms of the host defense system in 146 healthy subjects. *Gerontology*. 1994;40:237-45.
17. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1066-73.
18. Fagnoni FF, Vescovini R, Mazzola M, Bologna G, Nigro E, Lavagetto G, et al. Expansion of cytotoxic CD8+CD28- T cells in healthy ageing people, including centenarians. *Immunology*. 1996;88:501-7.
19. Weng NP, Akbar AN, Goronzy J. CD28- T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends Immunol*. 2009;30(9):306-12. Epub 2009 Jun 18.
20. Papassotiropoulos A, Bagli M, Jessen F, Bayer TA, Maier W, Rao ML, et al. A genetic variation of the inflammatory cytokine interleukin-6 delays the initial onset and reduces the risk for sporadic Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;45:666-8.
21. Maue AC, Yager EJ, Swain SL, Woodland DL, Blackman MA, Haynes L. T-cell immunosenescence: lessons learned from mouse models of aging. *Trends Immunol*. 2009;30(7):301-5.
22. Mocchegiani E, Giacconi R, Cipriano C, Malavolta M. NK and NKT cells in aging and longevity: role of zinc and metallothioneins. *J Clin Immunol*. 2009;29:416-25.
23. Weng NP, Akbar AN, Goronzy J. CD28(-) T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends Immunol*. 2009;30:306-12.
24. Naylor K, Li G, Vallejo AN, Lee WW, Koetz K, Bryl E, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol*. 2005;174(11):7446-52.
25. Agius E, Lacy KE, Vukmanovic-Stejic M, Jagger AL, Papageorgiou AP, Hall S, et al. Decreased TNF-alpha synthesis by macrophages restricts cutaneous immunosurveillance by memory CD4+ T cells during aging. *J Exp Med*. 2009;206:1929-40.
26. Ferguson FG, Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50(6):B378-82.
27. Wikby A, Ferguson F, Forsey R, Thompson J, Strindhall J, Lofgren S, et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(5):556-65.
28. Agrawal A, Agrawal S, Cao JN, Su H, Osann K, Gupta S. Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway. *J Immunol*. 2007;178:6912-22.
29. Agrawal A, Tay J, Ton S, Agrawal S, Gupta S. Increased reactivity of dendritic cells from aged subjects to self-antigen, the human DNA. *J Immunol*. 2009;182:1138-45.
30. Franceschi C, Bonafe M. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(2):457-61.
31. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol*. 2008;43(2):61-5.